

Cartas al Editor

Pseudo-pseudoxantoma elástico inducido por D-penicilamina en un paciente con enfermedad de Wilson: ¿qué puede hacer el hepatólogo?

Palabras clave: Enfermedad de Wilson. Penicilamina. Toxicidad. Efecto adverso. Pseudoxantoma elástico.

Key words: Wilson' disease. D-penicillamin. Toxicity. Adverse effect. Pseudoxanthoma elasticum.

Sr. Editor:

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario causado por una mutación en el gen ATP7B que produce acumulación del cobre en el hígado y cerebro. Clínicamente se caracteriza por la presencia de enfermedad hepática (1), neurológica y/o neuropsiquiátrica. La D-penicilamina es un quelante del cobre que se ha empleado con éxito en el tratamiento de la EW desde 1956 (2). Su alta eficacia terapéutica se ha visto menoscabada por la frecuente aparición de efectos adversos.

Caso clínico

Mujer de 30 años diagnosticada de EW a los 12 años con cirrosis hepática e hipertensión portal, sin afectación neuropsiquiátrica. En tratamiento con D-penicilamina (350 mg/8 horas v.o.) desde el diagnóstico. Consulta por pérdida de la flexibilidad cutánea, aparición de pápulas blanquecinas y piel redundante en región cervical y axilar (Fig. 1A). Se realizó una biopsia compatible con un pseudo-pseudoxantoma elástico (PPXE) secundario al tratamiento con D-penicilamina (Fig. 1 B y C). Ante este

hallazgo se suspendió el tratamiento con D-penicilamina y se inició acetato de zinc (50 mg/8 horas v.o.). Así mismo, se realizó examen oftalmológico y ecocardiográfico para descartar afectación del tejido elástico a otro nivel, siendo el estudio negativo.

Discusión

Según la última guía de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (3) el tratamiento inicial de la EW son los agentes quelantes, como la D-penicilamina, que aumentan la excreción urinaria de cobre. Aproximadamente un 50 % de los pacientes desarrollan efectos adversos en los primeros 6 meses de tratamiento y hasta un tercio de ellos suspenderán la medicación por este motivo (4). La mitad de los pacientes en tratamiento con D-penicilamina presentarán alteraciones cutáneas, las más frecuentes se caracterizan por la alteración de las fibras elásticas: PPXE, *elastosis perforans serpiginosa*, *cutis laxa* y *anetoderma*. Varias de estas entidades pueden coexistir en un mismo paciente (5). El PPXE se caracteriza por la aparición de pápulas amarillentas de pequeño tamaño en los laterales del cuello y flexuras. Con el tiempo, la piel de las zonas afectadas puede tornarse laxa formando pliegues redundantes (6). Histológicamente se define por la aparición de fibras elásticas pequeñas, deshilachadas e intensamente basófilas en dermis reticular superficial y media. Tinciones específicas para el tejido elástico, como la orceína, muestran fibras elásticas con excrecencias irregulares. Las fibras elásticas de otros tejidos y órganos (7) (retina, pulmón, sistema cardiovascular...) también pueden estar afectadas por lo que se recomienda solicitar exploración oftalmológica (8) y ecocardiograma (9). Si presenta disnea se recomienda realizar radiografía/TC de tórax, gasometría arterial y espirometría.

La aparición de una dermatosis aconseja la sustitución de la D-penicilamina por trientina o por un inhibidor de la absorción intestinal de cobre (3): tetratiomolibdato de amonio o sales de zinc. La resolución del PPXE tras el cambio del tratamiento es lenta, pudiendo requerir varios años para su corrección debido al lento recambio de las fibras elásticas. No hay un tratamiento médico que acelere la resolución de las lesiones ni la recuperación de la elasticidad cutánea (10). En nuestro caso se inició

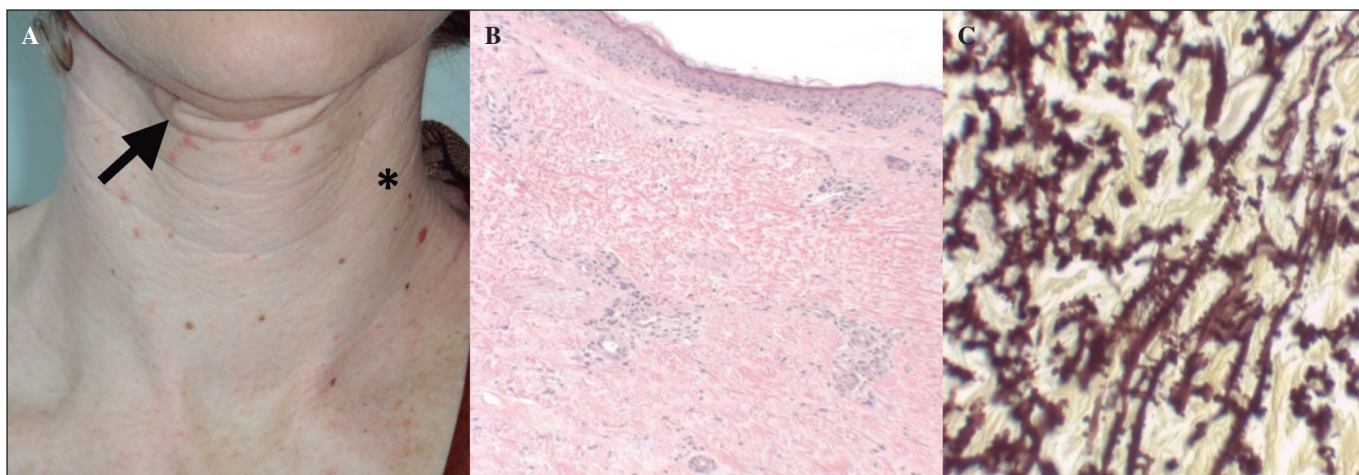


Fig. 1. A. Piel redundante en pliegue submentoniano (flecha). En región cervical anterolateral superficie cutánea con aspecto en empedrado, constituida por micropápulas con una tenue tonalidad amarillenta (asterisco). B. Visión panorámica (hematoxilina-eosina x 10): la dermis papilar no muestra alteraciones significativas así como la epidermis que se encuentra preservada, sin alteraciones en ninguna de sus capas y sin áreas de ulceración o eliminación transepidérmica. C. Tinción con orceína x 40: se observan fibras elásticas de pequeño tamaño con excrecencias irregulares en forma de "cepillo".

tratamiento con acetato de zinc, sin incidencias. Un año después las lesiones cutáneas persisten sin cambios y la enfermedad hepática está bien controlada.

Luis Ibáñez-Samaniego, Alejandra Ochoa-Palominos,
María Vega Catalina-Rodríguez, Magdalena Salcedo-Plaza
y Gerardo Clemente-Ricote

*Unidad de Hepatología. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid*

Bibliografía

- Ochoa Palominos A, Ibáñez Samaniego L, Catalina Rodríguez MV, Pajares Díaz J, Clemente Ricote G. Wilson's disease: Clinical spectrum of liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:86-91.
- Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956;21:487-95.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
- Shiokawa Y, Horiuchi Y, Honma M, Kageyama T, Kageyama T, Okada T, et al. Clinical evaluation of D-penicillamine by multicentric double-blind comparative study in chronic rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:1464-72.
- Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60-3.
- Rodríguez Peralto JL, Saiz A, Galera C. Seudoxantoma elástico. En: Herrera Ceballos E, Moreno Carazo A, Requena Caballero L, Rodríguez Peralto JL, editores. *Dermatopatología: correlación clínico-patológica*. Barcelona: Menarini; 2007. p. 575-7.
- Coatesworth AP, Darnton SJ, Green RM, Cayton RM, Antonakopoulos GN. A case of systemic pseudo-pseudoxanthoma elasticum with diverse symptomatology caused by long-term penicillamine use. *J Clin Pathol* 1998;51:169-71.
- Georgalas I, Tservakis I, Papaconstantinou D, Kardara M, Koutsandrea C, Ladas I. Pseudoxanthoma elasticum, ocular manifestations, complications and treatment. *Clin Exp Optom* 2011;94:169-80.
- Campens L, Vanakker OM, Trachet B, Segers P, Leroy BP, De Zaeytjij J, et al. Characterization of cardiovascular involvement in pseudoxanthoma elasticum families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2646-52.
- Ratnavel RC, Norris PG. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa treated successfully with isotretinoin. *Dermatology* 1994;189:81-3.